 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.01.30 J South Med Univ, 2015, 35(1): 146-148

临床研究

糖尿病患者脑钠肽前体水平与心率变异性的相关性

林 茴[1],陈小欢[2],吴志华[2],张东辉[3],陈晓燕[4]
深圳市第四人民医院[1]功能科,[2]内分泌科,[3]心内科,[4]检验科,广东 深圳 518000

摘要:目的 探讨糖尿病患者脑钠肽前体水平(NT-proBNP)和心率变异性(HRV)的相关性。**方法** 对58例糖尿病患者均进行HRV分析与NT-proBNP测定,按HRV结果分为HRV异常组和HRV正常组,比较两组的时域和频域指标以及NT-proBNP水平,并将所有患者的HRV指标与NT-proBNP进行相关性分析。**结果** HRV异常组NT-proBNP水平(320.2±88.3 pg/ml)与HRV正常组(80.4±25.2 pg/ml)比较,显著增高(P<0.01),NT-proBNP与SDNN、三角指数、低频功率、极低频功率负相关(r=-0.55, P<0.05; r=-0.52, P<0.05; r=-0.62, P<0.01; r=-0.56,P<0.05)。**结论** 糖尿病患者NT-proBNP水平与HRV相关,NT-proBNP升高提示糖尿病的心脏自主神经病变。

关键词:糖尿病;心率变异性;脑钠肽前体;心脏自主神经病变

Association of pro-B-type natriuretic peptide levels with heart rate variability in diabetic patients

LIN Hui[1], CHEN Xiaohuan[2], WU Zhihua[2], ZHANG Donghui[3], CHEN Xiaoyan[4]
[1]Department of Function, [2]Department of Endocrinology, [3]Department of Cardiology, [4]Department of Clinical Laboratory, Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and heart rate variability (HRV) in patients with diabetes. **Methods** HRV and NT-proBNP levels were assessed in 58 patients with diabetes. The time domain and frequency domain indices and the level of NT-proBNP were compared between patients with normal and abnormal HRV, and the correlation of HRV index and NT-proBNP was analyzed. **Results** The NT-proBNP level was significantly higher in patients with abnormal HRV than in those with normal HRV (320.2±88.3 *vs* 80.4±25.2 pg/ml, P<0.01). The level of NT-proBNP was negatively correlated with SDNN (r=-0.55, P<0.05), triangle index (r=-0.52, P<0.05), LF (r=-0.62, P<0.01), and VLF (r=-0.56, P<0.05). **Conclusion** NT-proBNP level is correlated with HRV, and an increased NT-proBNP indicates cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients.

Key words: diabetes; heart rate variability; pro-B-type natriuretic peptide; cardiac autonomic neuropathy

糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy, DCAN)是2型糖尿病常见的慢性并发症之一,严重的DCAN使无痛性心肌梗死、恶性心律失常、心脏猝死的发生率明显增加,早期诊断、积极治疗对其预后的改善尤为重要。DCAN的诊断方法有多种,其中心率变异性(heart rate variability, HRV)临床应用最广泛,也是被公认判断糖尿病患者是否伴有自主神经系统损害最准确、最敏感的检测指标[1]。脑钠肽前体(pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是心室肌细胞分泌的一种多肽类激素,近年来多用于心力衰竭的诊断、预后及指导心力衰竭的治疗[2-5],但在DCAN方面的报道甚少,国内尚未见与HRV的相关性研究。本文拟通过分析NT-proBNP水平测定和HRV的相关性,探讨NT-proBNP 与糖尿病心脏自主神经病变的关系。

收稿日期:2014-09-24
基金项目:深圳市科技研发项目(JCYJ20130401100254187);深圳市福田区卫生公益性科研项目(FTWS201315)
作者简介:林 茴,副主任医师,E-mail: 673405538@qq.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择我院2013年1月~2014年4月住院及门诊的2型糖尿病患者58例,诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)的诊断标准,其中男36例,女22例;年龄41~68岁,程序符合负责人体试验的委员会所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准,取得受试对象或其亲属的知情同意。收集一般临床资料,包括性别、年龄、病史、血压、血脂全套、肾功能、糖化血红蛋白、超声心动图、心电图等;近1个月内未服用影响交感神经药物。排除标准:近3个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性并发症;严重心、肺、肾功能衰竭;急性心肌梗死及脑血管意外;房颤。

1.2 方法

所有患者进行动态心电图检查,并检测HRV时域及频域指标。HRV的测量采用深圳博英公司生产的24 h连续动态心电图记录仪(BI9800)及BI分析软件,

有效记录时间不小于22 h,采用人机对话方式分析,去除异位搏动干扰,相邻R-R间期超过20%者予以自动剔除。选用指标:(1)SDNN:24 h内相邻正常窦性心率R-R间期的标准差;(2)三角指数:R-R间期总个数除以R-R间期直方图高度;(3)rMSSD:相邻正常R-R间期的差值的均方根;(4)PNN50:在一定时间内相邻两正常心动周期差值大于50 ms的个数所占的百分比;(5)LF:低频功率;(6)HF:高频功率;(7)VLF:极低频功率。正常值参照2000年全国心率变异性多中心研究协作组的《心率变异性正常值及其重复性的多中心研究》。将上述患者按HRV分析的结果分为HRV异常组及HRV正常组。所有患者在行动态心电图检查的同一天用瑞士罗氏公司的心脏检测仪检测NT-proBNP,采用金标免疫定量方法。

1.3 统计学处理

将所有患者按HRV分析的结果分为HRV异常组及HRV正常组,采用SPSS15.0统计软件,计量资料以均数±标准差表示。组间比较用t检验,将所有患者HRV指标和血清NT-proBNP水平进行Spearman秩相关系数分析,相关系数用r表示,$P<0.05$为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组基本资料的比较

HRV正常组30例,其中男18例,女12例,年龄41~68岁;HRV异常组28例,其中男18例,女10例,年龄42~66岁。两组患者的性别比例、年龄分布、病程、血压等无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组的HRV指标及NT-proBNP比较(表1)

HRV异常组与HRV正常组比较,SDNN、三角指数、rMSSD、PNN50、LF、HF、VLF均明显降低($P<0.01$),NT-proBNP明显升高($P<0.01$)。

表1 两组HRV指标及NT-proBNP比较

Tab.1 Comparison of HRV indices and NT-proBNP between the two groups

Item	Abnormal HRV group (n=28)	Normal HRV group (n=30)	P
SDNN (ms)	60.5±20.8	130.5±32.9	<0.01
Triangle index	11.6±4.6	29.1±4.8	<0.01
rMSSD (ms)	14.6±5.9	28.2±7.5	<0.01
PNN50 (%)	2.2±0.9	7.3±3.4	<0.01
LF (Hz)	123.2±45.4	465.3±102.6	<0.01
HF (Hz)	46.6±23.8	188.9±62.2	<0.01
VLF (Hz)	348.2±99.5	1066.9±302.1	<0.01
NT-proBNP (pg/ml)	320.2±88.3	80.4±25.2	<0.01

2.3 NT-proBNP与HRV指标的相关性

NT-proBNP与SDNN负相关(r=-0.55, $P<0.05$),与三角指数负相关(r=-0.52, $P<0.05$),与LF负相关(r=-0.62, $P<0.01$,图1),与VLF负相关(r=-0.56, $P<0.05$),而与rMSSD、PNN50、HF无明显相关性($P>0.05$)。

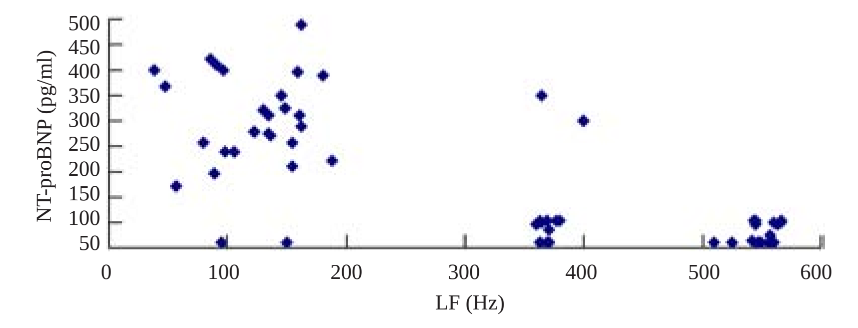


图1 NT-proBNP与LF相关性散点图

Fig.1 Scatter plot of correlation of NT-proBNP and LF.



3 讨论

DCAN与心血管事件密切相关,但因为起病隐匿,临床症状不典型,容易忽视,心脏自主神经病变通常在静息性心动过速、直立性低血压等症状出现前已经发生[6],因此,寻求敏感、量化的早期诊断指标对进一步的防治有重要的临床意义。传统的心血管反射试验(CRT)为半定量检查法,手工操作,需要患者的配合,受主观因素影响多;Cabezas-Cerrato等[7]研究也发现心率变异性频域分析(尤其是低频功率分析)与CRT相比能更好地诊断早期CAN。但HRV也存在分析数据繁多、受β受体阻滞剂影响等缺点。NT-proBNP是体内脑钠素原裂解成BNP的产物,具有较强的排钠、利尿、扩张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统作用,最早多用于心衰的评价。国内有研究认为重组人脑利钠肽(与内源性BNP有相同的作用机制)可显著改善心衰患者的HRV[8],提示脑钠肽与HRV相关;而在DCAN方面,脑钠肽的作用也逐渐引起关注[9]。本研究通过对糖尿病患者NT-proBNP与HRV的分析发现,HRV异常组的

NT-proBNP水平显著增高,且与SDNN、三角指数、LF、VLF负相关,其中与LF的相关性最强,提示NT-proBNP的升高与糖尿病的自主神经损害有关。

DCAN的发病机制尚未完全明确,目前普遍认为是高血糖引起一系列代谢障碍,造成动脉粥样硬化和微血管病变,神经缺乏营养支持而受损[10],神经电生理研究揭示了自主神经不同部位对缺氧的耐受性差异,副交感神经节前纤维为B类纤维,易受缺氧损害,所以DCAN早期主要为副交感神经损害、交感副交感神经失衡[9],而NT-proBNP有抑制交感神经系统活性的作用,在DCAN早期即可能通过代偿性增高来调节神经系统的平衡。本研究与NT-proBNP相关的4个指标中,LF、VLF为频域指标,LF反映交感神经与副交感神经的复合调节功能,VLF反映外周血管舒缩及肾素-血管紧张素系统的活动[11],SDNN、三角指数为时域指标,SDNN反映自主神经总张力的大小,三角指数则用于评估心率总体变化[12],这说明NT-proBNP主要是反映自主神经总体平衡状态的变化。

本研究结果可见,糖尿病患者的NT-proBNP水平与HRV相关,NT-proBNP的升高提示糖尿病患者心脏自主神经病变。NT-proBNP可作为DCAN的客观评价指标,有定量、简易、敏感的优点。但对糖尿病预后的预测价值如何,还有待进一步的大规模前瞻性研究证实。

参考文献:

[1] 郭继鸿, 张 萍. 动态心电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 12-874.

[2] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications[J]. Biomark Med, 2010, 4(2): 315-20.

[3] Magnusson M, Jovinge S, Shahgaldi K, et al. Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9: 2.

[4] Delemos JA, HildebrandtP. Amino-terminalpro-B-type natriuretic peptides:testing in general populations[J]. Am J Cardiol, 2008, 101 (3A): 16-20.

[5] Inklerk W, WannerC, DrechslerC, et al. l.change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide an-d the risk of sudden death,stroke,myocardial infarction,and all-cause mortality in diabetic dialysi-s patients[J]. Eur Heart J, 2008, 29(17): 2092-9.

[6] 管 强, 谈 跃, 纳治英, 等. 2型糖尿病患者自主神经病变诊断方法的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(1): 65-6.

[7] Cabezas-Cerrato J, Gonzalez-Quintela A, Perez-Rodriguez M, et al. Combination of cardiorespiratory reflex parameters and heart rate variability power spectrum analysis for early diagnosis of di-abetic cardiac autonomic neuropathy[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(4): 305-11.

[8] 罗苑苑, 林新峰. 重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者心率变异性的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(2): 291-3.

[9] 周 煦, 孙亚东, 马 彦. 氨基末端脑钠素前体与2型糖尿病自主神经病变的相关性分析[J]. 吉林大学学报:医学版, 2010, 36(6): 1139-42.

[10] 胡逢来. 糖尿病自主神经病变临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(1): 14-6.

[11] 任 卉. 糖尿病心血管自主神经病变的诊断进展[J]. 西部医学, 2011, 23(7): 1396-8.

[12] 洪必莹, 何 森, 陈晓平. 心率变异性研究进展[J]. 华西医学, 2013, 28 (4): 614-8.

(编辑:黄开颜)